



0021-7557/06/82-05-Supl/S213

**Jornal de Pediatria**

Copyright © 2006 by Sociedade Brasileira de Pediatria

doi:10.2223/JPED.1553

**ARTIGO DE REVISÃO**

# Antileukotrienes in the treatment of asthma and allergic rhinitis

*Antileucotrienos no tratamento da asma e rinite alérgica***Jose Dirceu Ribeiro<sup>1</sup>, Adyléia A. D. C. Toro<sup>2</sup>, Emilio C. E. Baracat<sup>3</sup>****Resumo**

**Objetivo:** Comparar os antagonistas de leucotrienos (ARLT) aos outros grupos de medicamentos utilizados para tratar a asma e a rinite alérgica.

**Fontes dos dados:** MEDLINE, LILACS e Biblioteca Cochrane. Palavras-chaves: leucotrienos, antileucotrienos, tratamento da asma, tratamento da rinite alérgica, asma e rinite alérgica. Procurou-se agrupar os principais trabalhos e revisões sobre o assunto.

**Síntese dos dados:** Os ARLT são mais eficazes do que placebo e potencializam os efeitos dos corticosteróides inalados. A associação de corticosteróides inalados com agentes  $\beta_2$ -agonistas de longa duração (LABA) é mais eficaz do que a associação de corticosteróides inalados + ARLT. Embora pareça racional o uso de ARLT na crise aguda de asma e rinite alérgica, mais estudos são necessários para comprovar esse benefício. Os ARLT promovem redução no tempo de hospitalização e no número de crises de sibilância em lactentes com bronquiolite viral aguda pelo vírus respiratório sincicial e na sibilância recorrente após bronquiolite viral aguda. Os ARLT são menos eficazes que os corticosteróides intranasais no manejo da rinite alérgica. Os ARLT são eficazes na asma induzida por exercício (AIE), embora não constituam a primeira linha de tratamento.

**Conclusão:** Estudos controlados e randomizados mostram que os corticosteróides inalados são as drogas de escolha para o tratamento da asma persistente e rinite alérgica. Não existem evidências suficientes para recomendar o uso de ARLT como medicamento de primeira linha (monoterapia) em crianças com asma (nível I). Nas crianças que não podem usar corticosteróides inalados, os ARLT podem ser uma alternativa (nível II).

*J Pediatr (Rio J). 2006;82(5 Supl):S213-21: Asma, asma induzida por exercício, rinite, antileucotrienos, montelukaste, zafirlucaste*

**Abstract**

**Objective:** To compare leukotriene antagonists (LTA) to other groups of drugs used in asthma and allergic rhinitis treatment.

**Sources:** MEDLINE, LILACS and Cochrane Library. Keywords: leukotrienes, antileukotrienes, asthma treatment, allergic rhinitis treatment, asthma and allergic rhinitis. An attempt was made to group the main studies and reviews about this topic

**Summary of the findings:** LTA are more efficient than placebo and enhance the effects of inhaled corticosteroids. The association of inhaled corticosteroids with long-acting  $\beta_2$  agonists is more efficient than the association of inhaled corticosteroids + LTA. Although use of LTA in acute asthma attacks and allergic rhinitis seems reasonable, more studies are needed to confirm this benefit. LTA reduce hospitalization time and the number of wheezing attacks in infants with acute viral bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus, as well as recurrent wheezing after acute viral bronchiolitis. LTA are less efficient than intranasal corticosteroids for allergic rhinitis management. LTA are efficient in exercise-induced asthma, although they are not the first-line treatment.

**Conclusion:** Controlled and randomized studies show that inhaled corticosteroids are the drugs of choice to treat persistent asthma and allergic rhinitis. There is not enough evidence to recommend the use of LTA as first-line drug (monotherapy) in children with asthma (level I). For children who cannot use inhaled corticosteroids, LTA may be a good alternative (level II).

*J Pediatr (Rio J). 2006;82(5 Supl):S213-21: Asthma, exercise-induced asthma, rhinitis, antileukotrienes, montelukast, zafirlukast.*

1. Mestre e Doutor. Coordenador, Setor de Pneumologia Pediátrica, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP. Professor, UNICAMP, Campinas, SP. Presidente, Departamento de Pneumologia Pediátrica, Sociedade Brasileira de Pediatria e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Pesquisador, CNPq e FAPESP.
2. Mestre. Membro, Setor de Pneumologia Pediátrica, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Campinas, SP. Professora contratada, Dep. de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Campinas, SP.
3. Mestre e Doutor. Membro, Setor de Pneumologia Pediátrica, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Campinas, SP. Professor, Dep. de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Campinas, SP.

**Como citar este artigo:** Ribeiro JD, Toro AA, Baracat EC. Antileukotrienes in the treatment of asthma and allergic rhinitis. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5 Supl):S213-21.

**Introdução**

Nas últimas décadas, muitos progressos foram obtidos no entendimento da fisiopatologia e no manejo da asma e da rinite alérgica na infância e adolescência. Seguramente, quatro paradigmas foram confirmados e muito divulgados: I) que ambas têm prevalências elevadas e que estão aumentando, II) que se apresentam clinicamente e funcionalmente como vários fenótipos com gravidades diferentes, III) que o componente inflamatório, que resulta em sinais e sintomas clínicos, é muito importante e IV) que a inflamação pode causar alterações

permanentes nas estruturas das vias aéreas (remodelamento)<sup>1-4</sup>. Com a expectativa de controlar da melhor forma possível essas doenças, muitos esforços foram realizados para encontrar um medicamento, ou grupo de medicamentos, capaz de combater a inflamação nas vias aéreas. Contudo, apesar dos importantes avanços, muitos pacientes não conseguem obter o controle total de seus sintomas.

O otimismo foi primeiramente alcançado com os estudos que evidenciaram o poder antiinflamatório dos corticosteróides inalados (CI) e, a partir de 1990, com o desenvolvimento dos broncodilatadores  $\beta_2$ -agonistas de longa ação (LABA) (formoterol e salmeterol), que propiciavam broncodilatação com duração de até 12 horas. Inicialmente, verificou-se que os LABA, quando utilizados como monoterapia, causavam broncodilatação e broncoproteção, mas que possuíam efeito antiinflamatório mínimo ou ausente. Posteriormente, na busca do resultado máximo de desobstrução das vias aéreas, foi constatado um efeito sinérgico entre os LABA e os CI.

Em adultos, o uso de medicamentos contendo LABA e CI tem demonstrado eficácia. Evidenciou-se que a combinação de CI + LABA produzia melhor controle da asma do que o uso isolado dos CI, além de menor número de exacerbações, melhora da função pulmonar e melhor controle dos sintomas clínicos do que o aumento isolado na dose diária do CI; e ficou evidente, ainda, que a combinação estaria indicada nos asmáticos com asma persistente moderada e grave<sup>2-4</sup>. O entusiasmo levou alguns grupos de pesquisadores e algumas diretrizes a sugerir a utilização da combinação CI + LABA no tratamento de pacientes com asma persistente, inclusive para crianças, extrapolando resultados adquiridos com base em estudos com adultos. Conseqüentemente, o número de prescrições de CI isoladamente diminuiu significativamente, enquanto que o número de prescrições da combinação CI + LABA aumentou proporcionalmente, como pode ser visto em crianças de países do norte da Europa<sup>1</sup>.

### O que recomendam as diretrizes de tratamento?

De acordo com a Iniciativa Global pela Asma (*Global Initiative for Asthma*, GINA)<sup>2</sup>, os LABA devem ser utilizados para a asma persistente moderada quando não houver resposta aos CI. As diretrizes da *British Thoracic Society* (BTS)<sup>3</sup> sugerem que os LABA devam ser adicionados aos asmáticos que não controlarem seus sintomas com CI. Nos Estados Unidos, as diretrizes dos Institutos Nacionais de Saúde (*National Institutes of Health Guidelines for Diagnosis and Management of Asthma*)<sup>4</sup> sugerem que os LABA sejam utilizados como adjuntos da terapia antiinflamatória para produzir controle dos sintomas por tempo prolongado, especialmente dos sintomas noturnos, e prevenir a asma induzida por exercício.

Todos recomendavam as associações para indivíduos maiores de 12 anos de idade.

A partir do ano 2000, a comunidade científica internacional começou a se preocupar com dois fatos: I) falta de

estudos controlados sobre a segurança da associação LABA + CI em crianças e II) os resultados dos estudos de fase IV realizados em adultos para elucidar a segurança, efetividade e eficácia da associação LABA + CI.

Começaram a surgir numerosos trabalhos que evidenciavam ser a associação eficaz no manejo da asma persistente, porém com risco maior para desfechos indesejáveis como: desenvolvimento de tolerância e diminuição da atividade broncodilatadora e broncoprotetora, arritmias, morte súbita, hipopotassemia, piora da asma com aumento do número de exacerbações e aumento de risco para eventos cardiovasculares<sup>5-8</sup>. Mesmo sendo em números pequenos, esses efeitos colaterais não eram desprezíveis, e eram maiores em afro-descendentes. Passou-se, então, a argumentar que os LABA em crianças deveriam ser utilizados em situações especiais, nos casos muito graves e quando não existisse resposta a doses adequadas de CI e/ou inibidores de receptores de leucotrienos. Recentemente, associações médicas mundiais publicaram recomendações para o uso dos LABA<sup>9</sup>: I) não utilizá-los como monoterapia ou como medicação de resgate (para esses casos fica recomendado um  $\beta_2$ -agonista de curta duração); II) não utilizá-los em substituição aos CI; e III) sempre utilizá-los nas menores doses possíveis. Com esses argumentos, baseados em metanálises e estudos de fase IV, muitos autores têm afirmado que, até o momento, existem poucas evidências científicas para confirmar o uso rotineiro de LABA em crianças, e que as diretrizes de tratamento para o uso de LABA em crianças são extrapoladas dos estudos com adultos. A asma da criança é diferente da asma do adulto, e os resultados de estudos com adultos não devem ser extrapolados para as crianças.

Contra esses argumentos, em 2006, Nelson et al. publicaram um trabalho de revisão<sup>10</sup> e o estudo intitulado SMART<sup>11</sup>, nos quais colocam os principais pontos controversos sobre o uso dos LABA, principalmente o salmeterol, defendendo os benefícios da associação LABA + CI. Como esses dados foram obtidos de adultos, o uso de LABA em crianças continua com a indicação de cautela, esperando que os estudos de fase IV possam confirmar a eficácia e a relação custo-benefício. Portanto, ainda prevalecem os argumentos sugeridos sobre a utilização dos LABA em crianças, recentemente discutidos em dois artigos<sup>1,12</sup> que chamam a atenção para a segurança e os riscos da utilização desse grupo de medicamentos em crianças.

Enquanto o debate sobre o papel dos LABA continua, numerosos trabalhos de fase IV confirmam, cada vez mais, que o tratamento antiinflamatório da asma deve ser a viga de sustentação para qualquer asmático persistente (leve, moderado e grave). Entre as drogas antiinflamatórias, os CI constituem o tratamento básico da asma persistente. Quando a resposta a eles é pequena, Pode-se associar LABA, ARLT, teofilina ou outros antiinflamatórios. Droga  $\beta$ -agonista de curta duração, principalmente o salbutamol, deve ser o medicamento de resgate.

Martinez<sup>12</sup> chama a atenção para a segurança dos ARLT como uma boa opção terapêutica, principalmente para pacientes com asma leve e moderada em associação aos CI

quando não há resposta ao tratamento isolado com CI. Mais estudos de fase IV serão necessários para confirmar e sedimentar esses efeitos. Segundo Martinez<sup>12</sup>, com o uso de doses adequadas de ARLT, a utilização de LABA, em crianças, fica indicada para formas graves.

Todos esses grupos de medicamentos apresentam um perfil de segurança, facilidade de uso, eficácia, efetividade e ações sobre o remodelamento das vias aéreas que permitem o ajuste individual (ARLT e CI) ou em associações (LABA) (Tabela 1).

A comunidade de profissionais que trabalha e trata crianças com asma espera que novos estudos de fase IV com esses grupos de drogas possam esclarecer melhor o real papel de cada um desses grupos no manejo adequado da asma. O que a maioria dos consensos afirma é que em pacientes cuja asma não é adequadamente controlada com CI, as opções incluem associações com LABA, ARLT, teofila ou aumentar a dose dos CI.

O objetivo principal desta revisão é verificar o papel dos antagonistas de leucotrienos na asma e na rinite alérgica.

### O que são e como agem os leucotrienos (LT) e os antagonistas de leucotrienos (ARLT)

Diversas células sangüíneas presentes nas vias aéreas, e outras que para lá migram, liberam substâncias pré-formadas (por exemplo, histamina) e pós-formadas (por exemplo, LT) em resposta a agressões de origem atópica.

Leucotrieno é o nome dado à família de ácidos eicosatetraenoicos poli-insaturados que são formados por ação enzimática na camada fosfolipídica de uma variedade de células alvo-ativadas. Nas vias aéreas e pulmões, as principais células que liberam LT incluem: neutrófilos, eosinófilos, mastócitos, macrófagos, células epiteliais e células endoteliais vasculares. Os LT são mediadores lipídicos potentes, derivados da camada fosfolipídica das células, que modulam grande quantidade de processos intra e extracelulares. Os leucotrienos têm demonstrado ações antimicrobianas na defesa do hospedeiro e participação em doenças caracterizadas por inflamação, proliferação celular e fibrinogênese. Existem duas classes de leucotrienos: Cysteinil LT ou LT

cisteínicos (Cys-LTs: LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) e LTB<sub>4</sub>, segundo a presença ou não de cisteína, respectivamente. Esses dois tipos de LT atuam através de dois receptores específicos distintos<sup>13</sup>. Por ação da enzima fosfolipase sobre os fosfolípidos da membrana celular, ocorre uma cascata de formação de mediadores, como esquematizados na Figura 1.

As ações dos Cys-LT nas estruturas das vias aéreas têm sido documentadas em numerosas investigações e incluem: potente broncoconstrição (muito maior do que a induzida pela histamina e metacolina), com conseqüentes alterações nos valores da função pulmonar, vasodilatação, aumento da secreção de muco, diminuição do transporte de muco e recrutamento de eosinófilos<sup>13-15</sup>.

Os principais efeitos dos Cys-LT nas vias aéreas podem ser vistos na Figura 2.

O esforço para desenvolver fármacos que bloqueiam as ações pró-inflamatórias dos Cys-LT produziu dois tipos de fármacos: os inibidores da 5 lipoxigenase e os ARLT. O zileuton reduz a velocidade de síntese dos LT ao bloquear a 5 lipoxigenase. O zafirlucaste e o montelukaste, antagonistas do LTD<sub>4</sub>, bloqueiam os receptores de leucotrienos e evitam que esses mediadores provoquem reações inflamatórias nas vias aéreas.

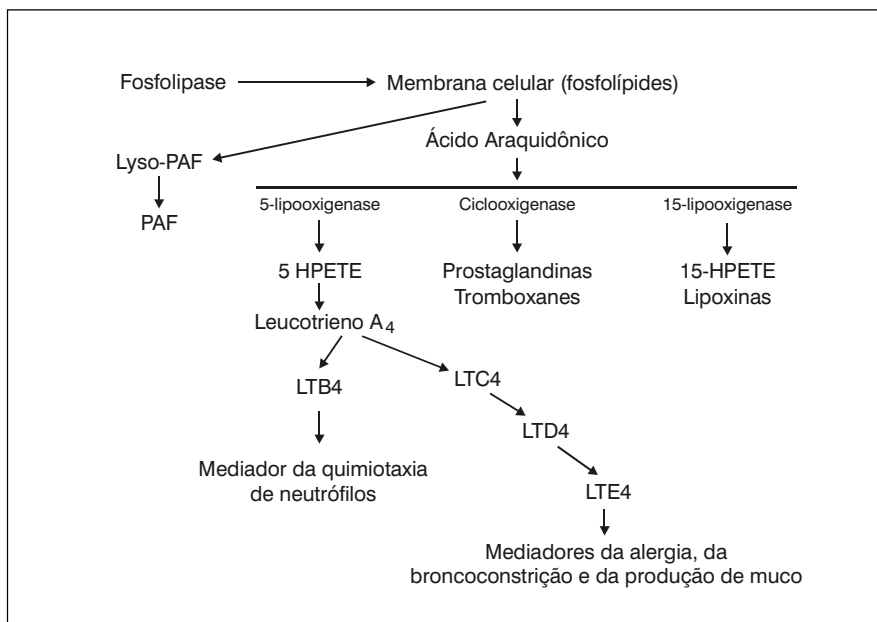
Os ARLT têm demonstrado efeitos opostos aos dos LT: melhoram a obstrução das vias aéreas periféricas avaliada por volumes pulmonares, aprisionamento de ar (*air trapping*)<sup>16</sup>, resistência das vias aéreas, condutância específica<sup>17</sup> e oscilometria<sup>18</sup>. Diminuem o número de eosinófilos no escarro induzido<sup>19</sup> e no sangue periférico de pacientes asmáticos<sup>20</sup>. Diminuem a migração de eosinófilos aos pulmões<sup>14</sup>. Podem interferir na melhora do remodelamento das vias aéreas<sup>21</sup>.

Outro aspecto importante da inclusão dos ARLT como terapia potencial para alguns asmáticos decorre de achados de que o uso de corticosteróides orais, mesmo em doses elevadas, não modifica as concentrações de LT na urina<sup>22</sup> e nas secreções das vias aéreas dos asmáticos<sup>23</sup>. Esse fato sugere duas vias para combater a inflamação nas vias aéreas e pulmões, que ocorrem na asma e na rinite: uma sensível aos corticosteroídes e outra sensível aos ARLT. O fato de que os corticosteróides não modificam as concentra-

**Tabela 1** - Considerações sobre os grupos de medicamentos para o manejo da intercrise da asma em crianças

	Antileucotrienos	Corticóides inalatórios	LABA
Segurança	++++	++++	++
Facilidade no uso	++++	++	++
Eficácia	++	++++	+++
Efetividade	++	++++	+++
Remodelamento	+++	++++	+++

+ = mínimo; ++++ = máximo.



HPETE = Ácido hidroxi-eicosatetraenoico; LT = leucotrieno; PAF = platelet activating factor.

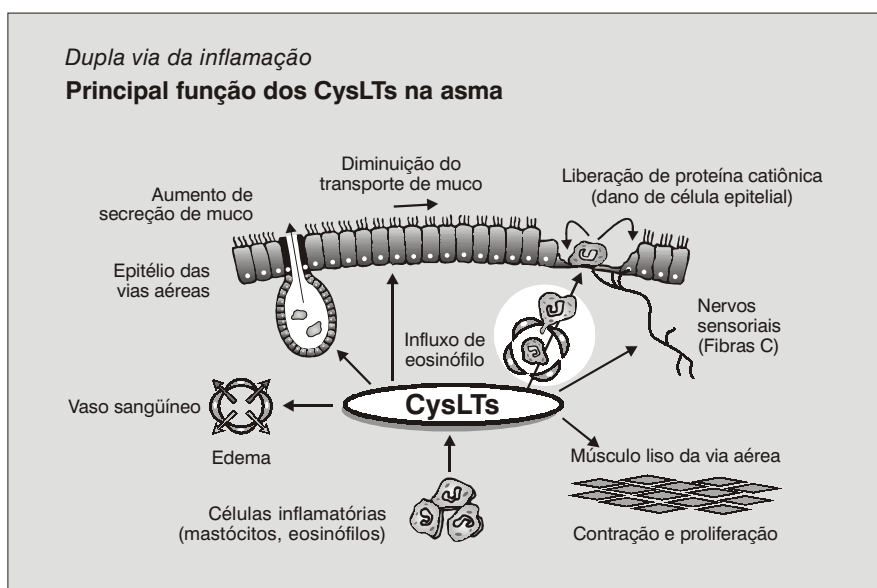
**Figura 1** - O esquema da formação dos leucotrienos

ções de LT na urina também explica a melhor ação da associação dos CI + ARLT *versus* o uso isolado de ambos.

#### Estudos sobre o papel dos ARLT na asma e na rinite alérgica

Todos os consensos mundiais têm chamado a atenção para o tratamento antiinflamatório mais agressivo na asma persistente. Apesar de outros grupos de drogas antiinflama-

tórias terem sido utilizadas (cetotifeno, nedocromil, cromoglicato dissódico), os CI continuam sendo o “padrão áureo” no tratamento da rinite alérgica e da asma persistente. Infelizmente, boa parte dos pacientes não controla a sua asma com o uso isolado de CI. Outro aspecto intrigante é que todas as drogas e grupos de drogas utilizados para o manejo da asma e rinite alérgica apresentam variabilidade individual de resposta.



Adaptado de Hay DW, et al.<sup>15</sup>.

**Figura 2** - Ações dos leucotrienos em estruturas das vias aéreas

Os ARLT constituem uma nova classe de drogas anti-inflamatórias. Eles podem ser administrados por via oral uma (montelucaste) ou duas vezes (zafirlucaste, pranlucaste) ao dia com poucos efeitos colaterais. Embora tenham efeitos anti-inflamatórios menores do que os CI, demonstram eficácia em alguns pacientes com asma e rinite alérgica.

### **Antileucotrienos *versus* placebo na asma**

Os estudos que avaliaram os efeitos dos ARLT e os compararam ao placebo, e as revisões que catalogaram esses estudos<sup>13</sup>, mostram superioridade estatística evidente dos ARLT quando comparados ao placebo na melhora dos sintomas da asma. Entre esses estudos, Straube et al.<sup>24</sup> verificaram que o montelucaste, em lactentes chiadores asmáticos com idade entre 10 e 26 meses, determinou melhora significativa da inflamação, da função pulmonar e dos escores de sintomas quando comparado ao grupo placebo.

Bisgaard et al.<sup>25</sup> realizaram o estudo PREVIA com o objetivo de investigar o papel do montelucaste na prevenção de crises de sibilância induzida por infecção viral em crianças com asma intermitente e idade entre 2 e 5 anos. Os pacientes foram randomizados para receber montelucaste ou placebo por um período de 12 meses. O grupo com tratamento ativo apresentou menor número de sintomas e exacerbações de sibilância.

Outro estudo, multicêntrico, realizado com crianças entre 2 e 6 anos de idade, de diferentes países e continentes, duplo cego, randomizado e controlado com placebo, também obteve como desfecho melhora significativa nos sinais e sintomas da asma quando foi utilizado o montelucaste<sup>26</sup>. Recentemente, Spahn et al.<sup>17</sup> comprovaram os efeitos do montelucaste sobre a obstrução das vias aéreas periféricas e a concentração de proteína catiônica eosinofílica em crianças e adolescentes com asma moderada. O uso de montelucaste foi associado a menor aprisionamento de ar, hiperinflação e resistência e maiores valores de espirometria e condutância específica das vias aéreas quando comparado com placebo.

### **Antileucotrienos *versus* CI na asma**

Embora alguns estudos tenham verificado eficácia semelhante dos ARLT e dos CI no manejo de pacientes com asma persistente<sup>27</sup>, a maioria dos estudos mostra superioridade dos CI sobre os ARLT<sup>28,29</sup>.

Ducharme & Di Sálvio<sup>29</sup> analisaram os resultados de 27 estudos recentes que compararam a eficácia dos ARLT *versus* os CI no manejo da asma persistente crônica de adultos e crianças maiores de 2 anos. Essa revisão permitiu verificar que os CI na dose de 400 µg/dia (beclometasona ou equivalente) são mais eficazes do que os ARLT; todavia, a equivalência entre as doses desses dois grupos de medicamentos ainda não está determinada. Os autores concluíram que os CI, em monoterapia, constituem a primeira escolha terapêutica para a asma persistente.

Szefer et al.<sup>30</sup> mostraram que a resposta ao CI e ao ARLT varia entre pacientes asmáticos. Eles realizaram estudo para testar se um paciente que responde pouco a um medicamento pode responder melhor ao outro, e compararam, de maneira cruzada, os efeitos da fluticasona (FT) inalada *versus* o montelucaste utilizado isoladamente e em sequência alternada. Eles utilizaram modificações nos valores de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) superiores a 7,5% como indicativas de resposta à droga. Verificaram que 17% de 126 participantes (escolares e adolescentes) responderam aos dois fármacos, 23% apenas à FT, 5% apenas ao montelucaste e 55% não responderam aos medicamentos utilizados. Esses resultados mostram o que se observa no dia-a-dia do médico que trata crianças e adolescentes com asma: alguns respondem a um grupo de medicamentos, outros não, e às vezes é necessário associar grupos de drogas.

Mais recentemente, Zeiger et al.<sup>31</sup> analisaram comparativamente a eficácia da FT (100 mg 2xs por dia) contra montelucaste (5-10 mg/noite dependendo da idade) em pacientes com idades entre 6-17 anos com asma persistente moderada. O grupo que utilizou FT teve resultados clínicos e laboratoriais mais favoráveis do que o grupo que utilizou montelucaste isoladamente, indicando que os CI constituem a primeira linha no tratamento da asma persistente.

### **Adição de ARLT aos CI para uso na asma**

Estudo multicêntrico denominado CASIOPEA<sup>32</sup> foi realizado para testar a comparação do uso de budesonida + placebo *versus* budesonida + montelucaste em pacientes com asma durante 16 semanas. O estudo envolveu 639 pacientes. Os autores concluíram que a adição de montelucaste à budesonida melhora significativamente os sintomas de asma, mais do que o uso de budesonida isoladamente.

LaViolette et al.<sup>20</sup>, em estudo duplo cego, randomizado e controlado por placebo, por um período de 20 semanas, com asmáticos maiores de 15 anos, também constataram que o montelucaste associado à beclometasona inalada controlou melhor a inflamação de pacientes asmáticos do que os esquemas em separado. O estudo COMPACT<sup>33</sup>, multicêntrico, randomizado, duplo cego, de grupos paralelos, com 16 semanas de duração, foi realizado para comparar os efeitos da budesonida inalada (800 µg/dia) + montelucaste (10 mg/dia) *versus* dobrar a dose de budesonida (1600 µg/dia) no tratamento da asma. A eficácia dos dois sistemas de doses foi semelhante nos desfechos utilizados como marcadores de melhora da asma: necessidade do uso de β<sub>2</sub>-agonistas de curta duração, escores de sintomas, despertares noturnos, exacerbações de asma, qualidade de vida, número de eosinófilos no sangue periférico e número de crises agudas de asma.

Com o objetivo de comparar a eficácia dos CI *versus* CI + ARLT no tratamento da asma persistente, Ducharme et al.<sup>34</sup> realizaram pesquisa dos trabalhos duplo-cegos rando-

mizados e controlados (27 em adultos e 2 em crianças) publicados até 2003. A análise desses estudos permitiu concluir que a adição de ARLT causa melhora na função pulmonar, embora de maneira modesta.

### **ARLT associados a LABA *versus* CI associados a LABA**

Pacientes com asma persistente que não melhoram com uso regular de CI podem necessitar de associação dos CI com LABA ou ARLT.

Um estudo comparativo entre montelucaste + FT *versus* salmeterol + FT na proteção contra exacerbações de asma em adultos foi realizado por Bjermer et al.<sup>35</sup> durante 54 semanas. Os desfechos foram semelhantes nos dois grupos. Os dois tratamentos foram bem tolerados e a eosinofilia ao final do estudo foi menor no grupo que utilizou montelucaste associado à FT. Os autores concluíram que a adição de montelucaste em pacientes cuja asma permanece não controlada com a FT promove controle clínico igual ao grupo que recebe FT mais salmeterol. Esses mesmos autores publicaram o estudo denominado IMPACT<sup>36</sup>, em que compararam a eficácia e a segurança de salmeterol + montelucaste *versus* salmeterol + FT em prevenir crises de asma, melhorar a qualidade de vida, a função pulmonar e diminuir os níveis de eosinófilos séricos em 1.200 adolescentes e adultos asmáticos de 120 centros de vários países. A discussão principal frente aos desfechos semelhantes nos dois grupos, segundo os autores, é que a adição de montelucaste aos CI representa efeito aditivo, e que o montelucaste atenua os efeitos dos LT, o que não ocorre com os CI. Em contrapartida, contrariamente aos estudos anteriores descritos, Ringdal et al.<sup>37</sup> encontraram eficácia superior da associação FT + salmeterol em relação à associação FT + montelucaste em pacientes maiores de 15 anos com asma.

Essa relação de eficácia foi confirmada por Ram et al.<sup>38</sup>, que avaliaram 13 estudos randomizados e controlados comparando associações de ARLT + LABA *versus* CI + LABA em 5.895 pacientes asmáticos adultos e concluíram que, em adultos asmáticos inadequadamente controlados com CI, a adição de LABA é superior à adição de ARLT para: I) prevenir exacerbações da asma; II) melhorar a função pulmonar; III) melhorar os sintomas asmáticos; e IV) permitir menor utilização de medicamentos de resgate ( $\beta_2$ -agonistas de curta duração).

### **Uso de ARLT na asma aguda**

Sabe-se que grandes quantidades de LT são liberadas e documentadas na urina e nas secreções das vias aéreas de pacientes durante crises agudas de asma. Esses altos níveis de LT têm sido encontrados mesmo em asmáticos em tratamento com CI e LABA.

Alguns autores têm demonstrado e proposto que o uso de ARLT associado a broncodilatadores de curta duração pode ser eficaz no tratamento da asma aguda, e que, em pacientes graves que não melhoram com CI + LABA, o

acréscimo de ARLT pode ser benéfico<sup>39</sup>. Mais estudos são necessários para comprovar estes benefícios.

### **ARLT *versus* corticosteróides intranasais na rinite alérgica**

Revisões e metanálises mostram que os ARLT fazem parte do arsenal terapêutico no manejo da rinite alérgica<sup>40,41</sup>.

A revisão sistemática realizada por Rodrigo & Yañez<sup>40</sup> incluiu 17 estudos controlados, com 6.231 adultos, e concluiu que os ARLT são mais eficazes do que placebo e do que os antagonistas dos receptores H1 da histamina, porém são menos eficazes do que os corticosteróides intranasais no controle dos sintomas e para a melhora da qualidade de vida dos pacientes com rinite alérgica. A ordem crescente de eficácia foi: anti-H1, ARLT associados a anti-H1 e corticosteróides intranasais.

### **ARLT e sibilância em lactentes**

Os LT têm sido encontrados em níveis elevados nas secreções de lactentes após episódios de bronquiolite viral aguda (BVA) pelo vírus sincicial respiratório (VSR)<sup>42-44</sup>. Muitos desses lactentes persistem com sibilância recorrente e hiper-responsividade das vias aéreas (HVA) por muitos anos. Portanto, os Cys-LT são um alvo racional para o tratamento da BVA por VSR e suas seqüelas. Na última década, alguns estudos duplo cegos, randomizados e controlados com placebo, têm evidenciado eficácia dos ARLT em lactentes com BVA e na sibilância recorrente após BVA<sup>45</sup>.

Estudos *in vitro* têm demonstrado que a infecção pelo VSR nas células epiteliais induz a expressão do gene da 5-lipoxigenase (5LO), que desempenha um papel importante na síntese dos LT<sup>42,46</sup>. Bisgaard et al.<sup>45</sup> acompanharam crianças com idade entre 3 e 36 meses que foram internadas por BVA pelo VSR, sem história de asma. Um grupo recebeu montelucaste e outro placebo em estudo duplo cego, controlado e randomizado. No seguimento desses pacientes, o grupo ativamente tratado teve menos exacerbações de crises de sibilância e menos tosse noturna. Em outro estudo, que envolveu 129 crianças com infecções das vias aéreas recorrentes, BVA ou sibilância recorrente, foram observados níveis mais elevados de CysLT em secreções respiratórias das crianças com BVA e sibilância recorrente do que nas com infecções das vias aéreas superiores (IVAS)<sup>44</sup>.

Ainda não se sabe se a quantidade de LT presente nas secreções de asmáticos em crise de asma desencadeada por infecção viral é diferente da observada em crises desencadeadas por alérgenos. Em crianças menores de 5 anos, com sibilância recorrente, o montelucaste, comparado ao placebo, mostrou-se mais eficaz em controlar as crises de sibilância e melhorar os sintomas clínicos<sup>47</sup>.

A asma é a doença crônica mais comum na infância, e ainda não tem cura. Um trabalho recente avaliou o uso de CI diariamente, por 2 anos contínuos, em crianças, e comprovou que os sintomas e as alterações da asma voltaram como antes do tratamento quando este foi suspen-

so. Ou seja: o CI não alterou a evolução da asma no terceiro ano quando os pacientes não utilizaram CI. Essa observação ainda não feita com a associação ARLT + CI<sup>48</sup>. Portanto, estudos de longo prazo poderão confirmar se a adição de montelucaste aos CI em asmáticos graves é realmente benéfica ou não.

### Doses e efeitos colaterais dos ARLT

As doses de montelucaste são de 4 mg/dia para crianças de até 6 anos, 5 mg/dia dos 6 aos 14 anos e de 10 mg/dia após os 14 anos de idade, em dose única diária, de preferência no período noturno. Os ARLT, segundo a maioria dos estudos, são bem tolerados. Os efeitos colaterais incluem cefaléia, otite, dor abdominal, faringite, urticária e náusea. Esses efeitos colaterais têm sido encontrados em número muito próximo nos grupos que utilizam placebo. A síndrome de Churg-Straus, inicialmente descrita em pacientes que receberam zafirlucaste, mas não com o montelucaste, hoje é atribuída à suspensão de corticosteróides em pacientes com a síndrome e que se comportavam como tendo asma grave córtico-dependente. O montelucaste atravessa a placenta e passa pelo leite materno. Não existem trabalhos que avaliem os riscos e benefícios nessas situações<sup>13</sup>.

Becker et al. realizaram estudo comparando os efeitos do montelucaste e da beclometasona sobre o crescimento de escolares asmáticos e observaram diminuição da velocidade de crescimento causado pela beclometasona, enquanto o grupo que recebeu montelucaste não apresentou tais alterações<sup>49</sup>.

### ARLT na obstrução brônquica induzida por exercício

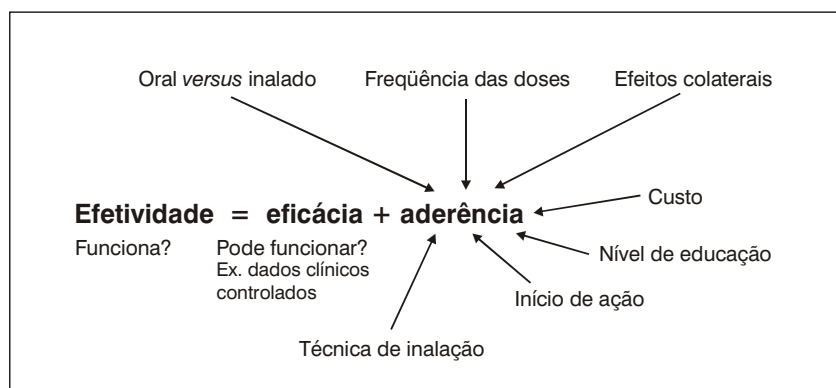
Alguns asmáticos apresentam obstrução brônquica induzida por exercício (BIE). Quantidades aumentadas de LT

têm sido verificadas na urina desses pacientes após BIE<sup>50</sup>. Embora o manejo ideal seja a profilaxia, o aquecimento e o uso de broncodilatadores antes dos exercícios, o uso de montelucaste apresenta ação rápida em prevenir a BIE<sup>51</sup>, tanto se administrado pela manhã quanto à noite<sup>52</sup>. Além disso, o montelucaste atenua a fase imediata e tardia do BIE<sup>53</sup> e pode atenuar os sintomas das crianças com BIE por longo período de tempo<sup>54</sup>. Segundo vários consensos e autores internacionais<sup>55</sup>, os CI constituem a viga mestra para o manejo de pacientes com asma persistente. Esses autores propuseram que as recomendações para o uso de medicamentos para o manejo da asma obedeçam a critérios de efetividade, eficácia e aderência e propõem a fórmula mostrada na Figura 3.

Apesar de oferecer algumas vantagens, como terapia oral, dose única diária, poucos efeitos colaterais, pouca interação com alimentos, uso permitido em lactentes e ação antiinflamatória, os ARLT estão longe de ser uma panacéia no tratamento da asma, e não devem ser a escolha inicial, a não ser em casos selecionados. Os pacientes que se encaixam melhor nas indicações de ARLT são lactentes e crianças menores de 5 anos com resposta clínica efetiva após 4 semanas de tratamento e nos com asma induzida por antiinflamatórios não-esteróides.

Principais considerações sobre os ARLT para o manejo da asma e da rinite alérgica

- Os ARLT são mais eficazes do que o placebo.
- Os ARLT potencializam os efeitos dos CI
- A associação CI + LABA é mais eficaz do que a associação CI + ARLT.
- Embora pareça racional o uso de ARLT na crise aguda de asma e rinite alérgica, mais estudos são necessários para comprovar os benefícios.
- Os ARLT demonstram redução no tempo de hospitalização e no número de crises de lactentes com BVA por VSR e na sibilância recorrente após BVA.



**Figura 3** - Determinantes da efetividade da terapêutica com uma droga

- Os ARLT são menos eficazes que os CI no manejo da rinite alérgica.
- Os ARLT são eficazes na AIE, embora não constituam a primeira linha de tratamento.
- Todas as drogas e grupos de drogas utilizados para o manejo da asma e rinite alérgica apresentam variabilidade individual de resposta.

## Conclusões

A asma é uma doença crônica e a inflamação das vias aéreas é o mais importante agente na indução e manutenção dos sintomas. O uso de agentes antiinflamatórios sempre será uma busca constante no tratamento da asma. Embora os ARLT sejam melhores do que o placebo, são menos eficazes do que os CI no controle da inflamação. Estudos controlados e randomizados oferecem evidências de que os CI são as drogas de escolha para o tratamento da asma persistente. Não existem evidências suficientes para recomendar o uso de ARLT como medicamento de primeira linha (monoterapia) em crianças com asma (nível I). Nas crianças que não podem usar CI, os ARLT podem ser uma alternativa (nível II). Em alguns pacientes, os ARLT diminuem o processo inflamatório nas vias aéreas e pulmões, propiciando diminuição de sinais e sintomas e melhora na qualidade de vida.

Quando a criança não melhora com um grupo de medicamentos em termos de sintomas clínicos ou função pulmonar, é importante verificar a profilaxia ambiental, a aderência ao uso dos medicamentos, e se necessário, devem-se aumentar as doses ou substituir o grupo utilizado por outros grupos de drogas, na ordem de eficácia.

## Referências

1. Bisgaard H, Szefer S. Long-acting beta2 agonists and paediatric asthma. *Lancet*. 2006;367: 286-8.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report. Updated 2005. <http://www.ginasthma.org/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=60>. Acesso: 17/09/2006.
3. British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax*. 2003;58 Suppl 1:i1-94.
4. National Institutes of Health. (NIH) National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines for diagnosis and management of asthma. Publication No. 97-4051, 1997. Updated 2002. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>. Acesso: 17/09/2006.
5. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of  $\beta$ -agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest*. 2004;125:2309-21.
6. Bisgaard H. Long-acting 2-agonists in management of childhood asthma: a critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol*. 2000;29:221-34.
7. Bisgaard H. Effect of long-acting 2-agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36:391-8.
8. Mann M, Chowdhury B, Sullivan E, Nicklas R, Anthracite R, Meyer RJ. Serious asthma exacerbations in asthmatics treated with high-dose formoterol. *Chest*. 2003;124:70-4.
9. Wooltorton E. Long-acting B2 agonists in asthma: safety concerns. *CMAJ*. 2005;173:1030-1.
10. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM; SMART Study Group. Is there a problem with inhaled long-acting  $\beta$ -adrenergic agonists? *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:3-16.
11. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM, SMART Study Group. The salmeterol multicenter asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006;129:15-26.
12. Martinez FD. Safety of long-acting beta-agonists — an urgent need to clear the air. *N Engl J Med*. 2005;353:2637-9.
13. Walia M, Lodha R, Kabra SK. Montelukast in pediatric asthma management. *Indian J Pediatr*. 2006;73:275-82.
14. Langlois A, Ferland C, Tremblay GM, Laviolette M. Montelukast regulates eosinophil protease activity through a leukotriene-independent mechanism. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118: 113-9.
15. Hay DW, Torphy TJ, Undem BJ. Cysteinyl leukotrienes in asthma: old mediators up to new tricks. *Trends Pharmacol Sci*. 1995;16:304-9.
16. Zeidler MR, Kleerup EC, Goldin JG, Kim HJ, Truong DA, Simmons MD, et al. Montelukast improves regional air-trapping. due to small airways obstruction in asthma. *Eur Respir J*. 2006;27: 307-15.
17. Spahn JD, Covar RA, Jain N, Gleason M, Shimamoto R, Szefer SJ, et al. Effect of montelukast on peripheral airflow obstruction in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:541-9.
18. Nieto A, Pamies R, Olivera F, Medinab A, Caballero L, Mazon A. Montelukast improves pulmonary function measured by impulse oscillometry in children with asthma (Mio study). *Respir Med*. 2006;100:1180-5.
19. Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF, Hendeles L, Boulet LP, Wei LX, et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial. *Eur Respir J*. 1999;14: 12-8.
20. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Pujet JC, Peszek I, et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1862-8.
21. Lex C, Zacharasiewicz A, Payne DN, Wilson NM, Nicholson AG, Kharitonov SA, et al. Exhaled breath condensate cysteinyl leukotrienes and airway remodeling in childhood asthma: a pilot study. *Respir Res*. 2006;7:63.
22. O'Shaughnessy KM, Wellings R, Gillies B, Fuller RW. Differential effects of fluticasone propionate on allergen-evoked bronchoconstriction and increased urinary leukotriene E4 excretion. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:1472-6.
23. Pavord ID, Ward R, Woltmann G, Wardlaw AJ, Sheller JR, Dworski R. Induced sputum eicosanoid concentrations in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1905-9.
24. Straub DA, Moeller A, Minocchieri S, Hamacher J, Sennhauser FH, Hall GL, et al. The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. *Eur Respir J*. 2005;25:289-94.
25. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:315-22.
26. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics*. 2001;108:E48.
27. Garcia ML, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi CA, Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics*. 2005;116:360-9.
28. Ng D, Salvio F, Hicks G. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD002314.
29. Ducharme FM, Di Salvio F. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children (Cochrane Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD002314. DOI:10.1002/14651858.CD002314.
30. Szefer SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:233-42.



31. Zeiger RS, Szeffler SJ, Phillips BR, Schatz M, Martinez FD, Chinchilli VM, et al. Childhood asthma research and education network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:45-52.
32. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo P, Perpina P, Sanchis J, Sobradillo V, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax*. 2003;58:204-10.
33. Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax*. 2003;58:211-6.
34. Ducharme F, Schwartz Z, Hicks G, Kakuma R. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD003133.
35. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, M Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ*. 2003;327:891-7.
36. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening A, Haahtela T, et al. Montelukast or salmeterol combined with an inhaled steroid in adult asthma: design and rationale of a randomized, double-blind comparative study (the IMPACT Investigation of Montelukast as a Partner Agent for Complementary Therapy-trial). *Respir Med*. 2000;94:612-21.
37. Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec R, Weber HH, Mulder PG, Akveld M, et al. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respir Med*. 2003;97:234-41.
38. Ram FS, Cates CJ, Ducharme FM. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;25:CD003137.
39. Harmanci K, Bakirtas A, Turkas I, Degim T. Oral montelukast treatment of preschool-aged children with acute asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:731-5.
40. Rodrigo GJ, Yañez A. The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: a systematic review of randomized trials. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:779-86.
41. Peters-Golden M, Henderson WR Jr. The role of leukotrienes in allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94:609-18.
42. Volovitz B, Welliver RC, De Castro G, Krystofik DA, Ogra PL. The release of leukotrienes in the respiratory tract during infection with respiratory syncytial virus: role in obstructive airway disease. *Pediatr Res*. 1988;24:504-7.
43. Volovitz B, Faden H, Ogra PL. Release of leukotriene C4 in respiratory tract during acute viral infection. *J Pediatr*. 1988;112:218-22.
44. van Schaik SM, Tristram DA, Nagpal IS, Hintz KM, Welliver RC 2nd, Welliver RC. Increased production of IFN-gamma and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:630-6.
45. Bisgaard H; Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:379-83.
46. Wedde-Beer K, Hu C, Rodriguez MM, Piedimonte G. Leukotrienes mediate neurogenic inflammation in lungs of young rats infected with respiratory syncytial virus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;282:L1143-50.
47. Harmanci K, Bakirtas A, Turkas I, Degim T. Oral montelukast treatment of preschool-aged children with acute asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:731-5.
48. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*. 2006;354:1985-97.
49. Becker AB, Kuznetsova O, Vermeulen J, Soto-Quiros ME, Young B, Reiss TF, et al. Linear growth in prepubertal asthmatic children treated with montelukast, beclomethasone, or placebo: a 56-week randomized double-blind study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:800-7.
50. Reiss TF, Hill JB, Harman E, Zhang J, Tanaka WK, Bronsky E, et al. Increased urinary excretion of LTE4 after exercise and attenuation of exercise-induced bronchospasm by montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist. *Thorax*. 1997;52:1030-5.
51. Peroni DG, Piacentini GL, Ress M, Bodini A, Loiacono A, Aralla R, et al. Time efficacy of a single dose of montelukast on exercise-induced asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13:434-7.
52. Pajaron-Fernandez M, Garcia-Rubia S, Sanchez-Solis M, Garcia-Marcos L. Montelukast administered in the morning or in the evening to prevent exercise induced bronchoconstriction in children. *Pediatric Pulmonol*. 2006;41:222-7.
53. Melo RE, Sole D, Naspitz CK. Exercise-induced bronchoconstriction in children: montelukast attenuates the immediate phase and late phase responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:301-17.
54. de Benedictis FM, del Giudice MM, Forenza N, Decimo F, de Benedictis D, Capristo A. Lack of tolerance to the protective effect of montelukast in exercise-induced bronchoconstriction in children. *Eur Respir J*. 2006;28:291-5.
55. Green JJ, Weinberg EG. Problems in the management of asthma in young children: a potential role for montelukast. *SAMJ*. 2004;94:746-8.

## Correspondência:

Jose Dirceu Ribeiro

Setor de Pneumologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da FCM/Unicamp

Laboratório de Fisiologia Pulmonar (LAFIP) do Centro de Investigação em Pediatria (CIPED)

Caixa Postal 6111 - Cidade Universitária Zeferino Vaz

CEP 13081-970 - Campinas, SP

Tel.: (19) 3521.8983, (19) 3521.3874

Fax: (19) 3521.8638, (19) 3521.8827

E-mail: dirceu@fcm.unicamp.br ou ribeirojd@terra.com.br